

ANNEE 1970

THESE

N^o

450

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Guy DESOUCHES

Né le 7 juillet 1940 à SAINT-CERE (Lot)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS DU ROLE FORTUITEMENT REVELATEUR DES
ANTICOAGULANTS EN PATHOLOGIE DIGESTIVE**

Président : Mr. Marcel CACHIN, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Guy DESOUCHES

Né le 7 juillet 1940 à SAINT-CERE (Lot)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS DU ROLE FORTUITEMENT REVELATEUR DES
ANTICOAGULANTS EN PATHOLOGIE DIGESTIVE**

Président : Mr. Marcel CACHIN, Professeur

THÈSE

ANNÉE 1930

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée par

M. J.

Dr. J. J.

Président du jury

M. J.

Président du jury



Président du jury

Président du jury



A ma Femme

A notre Président de l'Union,

Monsieur le Professeur Henri CASTEL,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,

A ma Fille.

Monsieur le Docteur J. B. B.

Donc le service de la santé publique est
en travail et qui nous a fait l'honneur
d'un compte rendu de la situation
de la santé publique.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Marcel CACHIN,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Dans le Service duquel nous avons mené
ce travail et qui nous a fait l'honneur
d'en accepter la présidence et de nous
donner ses conseils.



A nos Maîtres :

Monsieur le Docteur Raymond DUPUY,

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris,
Médecin de l'Hôpital Beaujon,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a prêté le concours des dossiers
de son Service et accordé toutes facilités
pour achever notre tâche.

Monsieur le Docteur Jacques VALLIN,

Assistant des Hôpitaux de Paris,

Qui, lors de l'exposé d'une des observations
présentement rapportées, attirera notre attention
sur certain rôle inattendu des anticoagulants.

A tous nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Monsieur le Professeur F. de GAUDART d'ALLAINES,
Monsieur le Professeur Agrégé E. HOUSSET,
Monsieur le Docteur P. BOURGEOIS,
Monsieur le Professeur J. LENEGRE,
Monsieur le Docteur P. UHRY,
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE,
Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE,
Monsieur le Professeur M. CACHIN.

Internat :

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE,
Monsieur le Docteur R. DUPUY,
Monsieur le Professeur A. LAMBLING,
Monsieur le Professeur M. CACHIN.

INTRODUCTION

Employées depuis de nombreuses années comme thérapeutique majeure des maladies thrombo-emboliques, les médications anti-coagulantes semblent avoir nettement amélioré le pronostic, au moins immédiat, de ces maladies. Malheureusement il n'est guère de traitement actif qui ne comporte un certain risque d'accidents thérapeutiques, véritable rançon de son efficacité, pouvant aller, parfois, jusqu'à la création d'une authentique pathologie iatrogène. Les anticoagulants n'ont pas échappé à cette règle et les accidents hémorragiques qu'ils peuvent déterminer constituent l'une des préoccupations majeures du thérapeute dans la pesée de leurs indications. Toutefois, lorsque ces accidents sont constatés, on peut se demander s'ils sont bien le fait des seuls anticoagulants, ou si ces derniers n'interviennent que comme révélateurs hémorragiques d'une affection pré-existante mais jusqu'alors sémiologiquement plus ou moins latente; à ce titre, l'accident thérapeutique d'un traitement anticoagulant pourrait parfois apporter un bénéfice inattendu en permettant le dépistage d'une lésion insoupçonnable en l'absence d'un tel traitement et, cependant, d'évolution spontanée pour le moins indésirable.

Il semble à priori souhaitable d'envisager de parti pris la possibilité de cette étiologie lésionnelle, tout particulièrement lorsque de tels accidents hémorragiques, survenant sous traitement anticoagulant, intéressent l'appareil digestif, en raison de la trop fréquente latence clinique d'un

grand nombre de lésions de cet appareil et notamment de lésions malignes, dont on sait la difficulté habituelle de dépistage : une hémorragie digestive apparue au cours de l'administration d'anticoagulants paraît ainsi toujours susceptible de n'être que l'expression sémiologique d'une affection locale spontanément muette avant le traitement, mais dont la symptomatologie se trouve, en quelque sorte, accidentellement sensibilisée par des mesures thérapeutiques intercurrentes. Cette idée longtemps restée méconnue par le fait que de telles hémorragies digestives étaient bien souvent attribuées à la seule activité des anticoagulants et à ses risques généraux, à notablement cheminé au cours de ces dernières années. Plusieurs travaux ont été menés à ce sujet, qui tendent en effet à dégager une limitation certaine de la responsabilité absolue de ces médications dans le déterminisme de pareils accidents, ainsi qu'un rôle fréquemment dominant tenu, au contraire, par des lésions locales inconnues ou négligées lors de l'institution ou de la poursuite d'un traitement prescrit en raison d'une affection thrombo-embolique apparemment étrangère à la pathologie digestive. C'est ainsi que, de façon totalement fortuite et involontaire, la cardiologie, par l'intermédiaire de la thérapeutique anticoagulante, pourrait enrichir la gastro-entérologie d'un certain nombre de diagnostics ordinairement problématiques car vraisemblablement privés de signes d'appel en l'absence d'une telle thérapeutique. Il n'en demeure pas moins qu'un grand nombre de lésions digestives ainsi dévoilées, sous anticoagulants, constituent spontanément des causes bien classiques d'hématémèses, de méloenas ou de rectorragies et que, dans un certain pourcentage de cas, ces hémorragies sont non moins spontanément révélatrices de telles lésions : l'augmentation par les anticoagulants de la fréquence des manifestations purement hémorragiques de la pathologie digestive reste donc à préciser.

Compte tenu de ces considérations générales, et à la lumière de quelques observations recueillies dans les services de nos maîtres, le Professeur CACHIN et le Docteur DUPUY, confrontées ensuite aux notions établies par la littérature médicale de ces dernières années, nous nous proposons, dans le présent travail :

- de rappeler les risques digestifs représentés par l'emploi des anti-coagulants;

- d'apprécier la signification des hémorragies digestives survenues lors de tels traitements et d'évaluer la fréquence avec laquelle sont ainsi dévoilées les lésions latentes;

- de mesurer, enfin, le bénéfice diagnostique inattendu que l'on peut tirer de pareils accidents thérapeutiques, ainsi que les limites d'un tel bénéfice.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Monsieur D... Gilbert, âgé de 54 ans, est admis le 16 Octobre 1966 à l'Hôpital Cochin, dans le Service du Professeur CACHIN, pour hématomèse noirâtre avec méléna. Cette hémorragie digestive est survenue chez un malade n'ayant que des antécédents d'hépatite virale à l'âge de 47 ans et de douleurs épigastriques intermittentes, atypiques, et mal rythmées, fort anciennes puisqu'existant depuis l'âge de 18 ans et n'ayant jamais motivé l'inquiétude du patient non plus qu'aucune exploration radiologique. Mais on retient surtout le fait que le diagnostic de phlébite jambière droite récemment porté devant l'existence, depuis un mois et demi, d'œdème modérément douloureux du membre motive la prise d'un comprimé quotidien de Tromexane prescrite huit jours avant l'hospitalisation. Ce traitement anticoagulant est efficace puisque le taux de prothrombine, mesuré en urgence lors de l'admission, donne un chiffre de 30°/°.

L'évolution de l'hémorragie est rapidement favorable après arrêt du Tromexane, transfusions sanguines et injections intra-musculaires de vitamine K₁. Une première série de clichés radiographiques gastro-duodénaux exécutés d'urgence, en période hémorragique, le jour même de l'hospitalisation, ne montre pas de lésion décelable. Par contre, ces radiographies répétées un mois plus tard, dans de meilleures conditions techniques du fait du tarissement de l'hémorragie, affirment le diagnostic d'ulcère du bulbe duodénal, puisque celui-ci, d'aspect général déformé, est en outre le siège d'une nette image de petite niche en tête d'épingle.

Un traitement médical anti-ulcéreux est institué et le malade quitte l'hôpital le 19 Novembre 1966 pour poursuivre ce traitement à domicile. Il reste périodiquement surveillé à la consultation du service où de nouvelles radiographies gastro-duodénales de contrôle faites un an après sa sortie ne montrent plus que l'aspect déformé, cicatriciel, du bulbe duodénal, dont la niche a disparu.

Commentaire. - Cet ulcère du duodénum existait probablement depuis fort longtemps chez ce malade souffrant périodiquement de très anciennes douleurs épigastriques. Néanmoins, ces douleurs atypiques n'avaient jamais permis le diagnostic de la lésion, puisque le malade n'a été inquiété, au point de se faire hospitaliser, que par une hémorragie digestive secondaire à la prise d'anticoagulants. L'enquête radiologique soigneuse et répétée, ainsi motivée par cet accident thérapeutique, a fourni le diagnostic de l'ulcère et enfin permis son traitement.

OBSERVATION N° 2

Monsieur H... Aaron, âgée de 63 ans, est admis à l'hôpital Cochin, dans le Service du Professeur CACHIN le 29 Novembre 1966 pour des douleurs épigastriques à rythme post-prandial plus ou moins net, survenant depuis trois ans, s'accompagnent par intermittence de nausées et de vomissements ainsi que de méloena épisodique, et d'étiologie radiologiquement imprécisée jusqu'en Août 1966 où des clichés radiographiques gastro-duodénaux font suspecter une niche ulcéreuse post-bulbaire ou une compression duodénale. Dans les premiers jours de l'hospitalisation, le renouvellement de ces clichés, sous modificateur du comportement, affirme avec certitude l'existence d'une image d'ulcère duodénal post-bulbaire. La persistance d'intenses douleurs épigastriques, malgré plusieurs jours de traitement médical anti-ulcéreux entretenu, emporte la décision d'une intervention chirurgicale. Le transfert du malade, à cet effet, dans le service du Professeur LEGER est d'ailleurs précipité, le 22 Décembre 1966, par une hématoméso

qui motive son opération d'urgence le 23 Décembre 1966, où la constatation per-opératoire d'un volumineux ulcère post-bulbaire hémorragique et perforé dans le pancréas est suivie d'une gastrectomie à la manière de Polya. Les suites opératoires, pendant lesquelles le malade est soumis à un traitement anticoagulant systématique (de nature non précisée, mais fort probablement antivitaminique K) sont marquées, au sixième jour, par une préoccupante fistule duodénale, et surtout, au quinzième jour, par la survenue d'une hématomérose, récidivante au vingt-et-unième jour et imposant alors la réintervention. Celle-ci mène à la constatation de l'existence d'un volumineux ulcère peptique hémorragique et, lui aussi, perforé dans le pancréas, siégeant sur le versant postérieur de la bouche d'anastomose, et obligeant à la dégastro-gastrectomie. Le décès survient, malheureusement, quelques jours après cette réintervention chirurgicale, dans un tableau d'ictère, paraissant rétionnel, et compliqué d'insuffisance rénale terminale.

Commentaire. - Le traitement anticoagulant préventif systématiquement post-opératoire, prescrit dans les suites d'une gastrectomie pour ulcère du duodénum compliqué, semble bien responsable, dans cette observation, de la révélation hémorragique d'un grave ulcère peptique.

OBSERVATION N° 3

Madame G... Yvonne, âgée de 64 ans, est admise le 20 Décembre 1966 à l'hôpital Cochin, dans le Service du Professeur CACHIN, pour hématomérose noirâtre précédée d'un melaena répété depuis une semaine. Cette hémorragie digestive est survenue chez une malade cholécystectomisée pour lithiasse biliaire à l'âge de 61 ans et ayant des antécédents de douleurs épigastriques intermittentes, mal rythmées, existant depuis l'âge de 53 ans, et motifs de deux enquêtes étiologiques par clichés radiographiques gastroduodénaux, exécutés aux âges de 53 ans et de 61 ans, et restés sans lésion ainsi précisable. Mais on retient surtout la notion d'un traitement anticoagulant au long cours, par prise quotidienne de Pindione puis de Sintrom,

entretenu depuis quatre ans en raison d'une insuffisance coronarienne avec crises douloureuses thoraciques d'angor. Ce traitement anticoagulant est efficace puisque le dernier taux de prothrombine, mesuré huit jours avant l'hospitalisation, donne un chiffre de 20°/°.

L'évolution de l'hémorragie est rapidement favorable après arrêt du Sintrom, transfusions sanguines et injections intra-musculaires de vitamine K₁, le taux de prothrombine étant ainsi remonté à 85°/° au lendemain de l'admission. De nouveaux clichés radiographiques gastro-duodénaux exécutés d'urgence en période hémorragique, le jour même de l'arrivée dans le service ne montrent aucune lésion décelable; répétés quinze jours plus tard, ils ne révèlent que de gros plis gastriques. C'est la gastro-fibroscopie faite au seizième jour de l'hospitalisation qui affirme, finalement, l'existence d'une intense gastrite érythémateuse dont le traitement médical est institué, à poursuivre à domicile après que la malade ait quitté l'hôpital en date du 10 Janvier 1967.

Commentaires.— On connaît, certes, de rares gastrites imputables à l'action directe d'un traitement anticoagulant, mais il s'agit alors de Tromexane et non de Pindione ni de Sintrom, comme dans la présente observation. De plus, les antécédents de fort anciennes douleurs épigastriques témoignent très probablement de la pré-existence de cette gastrite, longtemps restée méconnue, mais finalement révélée par hémorragie digestive sous anticoagulants et, alors, endoscopiquement affirmée.

OBSERVATION N° 4

Monsieur V... Auram, âgé de 63 ans; est admis le 21 Juillet 1967 à l'hôpital Beaujon, dans le Service du Docteur DUPUY pour des douleurs thoraciques précordiales étendues, constrictives, intenses, durables, récemment apparues et devant lesquelles le diagnostic d'infarctus du myocarde postéro-diaphragmatique est affirmé sur l'aspect caractéristique de l'électro-cardiogramme enregistré d'urgence et sur la nette hypertransaminasémie.

Bien que ce malade soit traité depuis deux ans et demi pour un ulcère du bulbe duodénal, reconnu par clichés radiographiques gastro-duodénaux, alors exécutés en raison d'une sémilogie douloureuse épigastrique nettement rythmée, on décide, après mûre réflexion, de recourir, devant cette nécrose myocardique, à une thérapeutique anticoagulante par l'Héparine en perfusions veineuses, à raison de 400 mg par 24 heures, sous couvert d'un renfort ardemment entretenu du traitement anti-ulcéreux. Malgré cette précaution, un malaise préoccupant, avec chute tensionnelle, survient le 13 Août 1967. L'évolution de cette hémorragie digestive est heureusement rapidement favorable après arrêt de l'Héparine et transfusions sanguines. De nouveaux clichés radiographiques gastro-duodénaux faits le 16 Août 1967 révèlent d'une part un aspect déformé du bulbe, mais sans niche ulcéreuse directement visible à ce niveau, et d'autre part, au contraire, la présence d'une discrète niche plate et un peu raide de la portion supérieure de la petite courbure gastrique. Devant l'existence de cet ulcère de l'estomac on s'abstient de toute nouvelle administration d'anticoagulants et l'on poursuit longuement le traitement anti-ulcéreux médical, entretenu bien après que le malade ait quitté l'hôpital, en date du 7 Septembre 1967, au terme de l'évolution immédiate, spontanément favorable, de l'infarctus myocardique. La surveillance ultérieure serrée, à la consultation du service, permet, à partir du 9 Novembre 1967, de constater, par de nouvelles radiographies gastro-duodénales de contrôle, la seule persistance de l'ancienne déformation du bulbe duodénal, alors que la niche gastrique a totalement disparu.

Malheureusement, l'évolution plus lointaine de l'affection thrombo-embolique s'avère défavorable et le malade décède le 16 Juin 1969 dans un tableau de probable embolie cérébrale massive, compliquant elle-même les suites opératoires d'une embolie de l'artère iliaque externe gauche chirurgicalement désobstruée d'urgence.

Commentaire..- Malgré l'existence antérieure et connue d'un ulcère du duodénum, l'hémorragie digestive survenue sous traitement anticoagulant semble bien, dans cette observation, avoir révélé un ulcère de l'estomac, resté précédemment méconnu, et ainsi mis en évidence alors que l'ulcère duodénal lui-même paraissait, radiologiquement, ne pas être en poussée évolutive.

OBSERVATION N° 5

Monsieur D... Henri, âgé de 58 ans, est admis le 20 Janvier 1969 à l'hôpital Beaujon, dans le service du Docteur DUPUY, pour d'intenses crises douloureuses rétro-sternales constrictives survenues chez un malade aux antécédents coronariens chargés puisque l'on a la notion d'un premier infarctus du myocarde postérieur en 1960, récidivé avec extension septale en Décembre 1966, compliqué d'œdème aigu du poumon en Mai 1967, puis de deux états de mal angineux en Octobre 1967 et en Juillet 1968, et, enfin, à nouveau étendu en Novembre 1968. Un traitement anticoagulant au long cours par le Tronexane suivi depuis 1960, n'a pas évité tous ces incidents et reste d'ailleurs, d'efficacité biologiquement douteuse puisque le taux de prothrombine, mesuré le jour de l'hospitalisation, donne un chiffre de 70%. Cependant, l'électrocardiogramme enregistré d'urgence ne révèle pas de nouvelle nécrose myocardique, aucune modification notable n'étant relevée par rapport aux tracés antérieurs, et la transaminasémie reste normale. Devant ce nouvel état de mal angineux, on décide de renforcer la thérapeutique anticoagulante par perfusions d'Héparine, aux doses de 450 mg, puis de 600 mg par 24 heures, aux quelles on adjoint, au bout de quelques jours, dans un but de relai prochain, la prise de deux puis de trois comprimés quotidiens de Pindione. Sous cette double administration d'anticoagulants surviennent, le 29 Janvier 1969, des nausées et des vomissements bientôt accompagnés d'une minime hématurie noirâtre. L'évolution de cette hémorragie digestive est rapidement favorable après arrêt de l'Héparine et de la Pindione et injections intra-veineuses de Reptilase et intra-musculaires de vitamine K₁. Des clichés radiographiques gastro-duodénaux exécutés le 20 Février 1969 révèlent une image de petite niche pédiculée et régulière à l'angle de la petite courbure gastrique. La reprise d'un traitement anticoagulant au long cours paraissent souhaitable chez ce malade atteint de grave insuffisance coronarienne, on décide de traiter radicalement, donc chirurgicalement, cette lésion ulcéreuse de l'estomac pour supprimer le risque hémorragique qu'elle représente et, après transfert du patient, à cet effet, dans le Service du Docteur GUENIN, l'intervention a lieu le 28 Février 1969. Celle-ci, après constatation per-opératoire par gastrotomie

d'une ulcération gastrique entourée de petits bourgeons suspects, consiste en une gastrectomie des deux tiers à la manière de Finsterer. L'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse fait histologiquement porter le diagnostic d'adéno-carcinome ulcéré de l'estomac envahissant partiellement la musculature mais respectant la séreuse et sans métastase ganglionnaire décelable. Les suites opératoires immédiates sont simples et le traitement anticoagulant par la Pindione est repris sans incident. Le malade quitte l'hôpital en date du 26 Avril 1960.

Malheureusement, l'évolution plus lointaine de ce cas s'avère défavorable puisqu'ayant dû être ré-opéré dans le service du Professeur Lortat-Jacob, le 25 juillet 1969 pour exérèse d'une tumeur épiploïque révélée par la survenue d'une masse épigastrique fébrile, le malade décède en Août 1969 après nouvelle récurrence d'infarctus du myocarde.

Commentaire. - En dépit de cette évolution malheureuse, due à la maladie thrombo-embolique en cause, on retient de cette observation que la survenue d'une hématomérose sous anticoagulants a permis de révéler et de traiter chirurgicalement, à un stade très précoce, un petit cancer ulcéroforme de l'estomac.

OBSERVATION N° 6

Monsieur V... Jean, âgé de 80 ans, est admis le 24 Octobre 1969 à l'hôpital Cochin, dans le Service du Professeur CACHIN, pour hématomérose d'abondance modérée, précédée de méloena depuis une dizaine de jours. Cette hémorragie digestive est survenue chez un malade soumis depuis six ans, et malgré son âge, à un traitement anticoagulant au long cours, par prise quotidienne de trois quarts de comprimé de Pindione, en raison d'un infarctus du myocarde ancien et resté sans séquelles douloureuses d'angor. L'efficacité de ce traitement reste biologiquement douteuse car, si le taux de prothrombine mesuré une dizaine de jours avant l'hospitalisation donnait un chiffre de 30%, ce chiffre est à 65% le jour même de l'admission, bien que le malade ait jusqu'alors fidèlement entretenu la prise de Pindione.

L'évolution de l'hémorragie est rapidement favorable après arrêt de cet anticoagulant, transfusions sanguines et injections intra-musculaires de vitamine K₁. Des clichés radiographiques gastro-duodénaux exécutés au cinquième jour de l'hospitalisation révèlent une nette infiltration de la portion verticale du corps de l'estomac avec une image d'addition mal limitée et irrégulière de la petite courbure, l'ensemble de cet aspect faisant conclure à l'existence d'une tumeur maligne ulcérée. Ce diagnostic de cancer de l'estomac est confirmé, quelques jours plus tard, par la gastro-fibrocopie qui montre une très large ulcération anfractueuse de la portion haute de l'organe, s'accompagnant de végétations visibles sur les deux courbures.

La seule thérapeutique radicale possible pour une lésion d'un tel siège et d'une telle étendue n'étant guère représentée que par la gastrectomie totale, qui paraît quelque peu abusive compte-tenu de l'âge du patient, l'abstention chirurgicale est finalement décidée et le malade quitte l'hôpital le 17 novembre 1969.

Commentaire. - Malgré la poursuite d'un traitement anticoagulant au long cours, la révélation hémorragique du cancer de l'estomac de cette observation n'a eu lieu qu'à un stade évolutif fort étendu de la lésion, dont la latence prolongée est remarquable. On retient également la probable survenue d'une tendance spontanée au saignement telle qu'une modeste efficacité biologique des anticoagulants a suffi à provoquer l'hémorragie.

OBSERVATION N° 7

Madame C... Andrée, âgée de 65 ans, est admise le 28 Novembre 1969 à l'hôpital Cochin dans le Service du Professeur CACHIN, pour meloena abondant. Cette hémorragie digestive est survenue chez une malade traitée médicalement pendant quelques semaines en 1961 pour un ulcère du bulbe duodénal alors affirmés par des clichés radiographiques gastro-duodénaux exécutés en raison d'une sémiologie douloureuse épigastrique nettement rythmée.

Mais on retient surtout que, malgré ces antécédents ulcéreux, un traitement anticoagulant au long cours par la Pindione est suivi depuis 1966, en raison de phlébites superficielles répétées sur varices des membres inférieurs, et que ce traitement n'a été interrompu qu'entre le mois d'Août 1968 et le mois de Janvier 1969, du fait d'un premier meloena ayant motivé, à la première de ces dates, une hospitalisation dans le service du Professeur LEGER où de nouvelles radiographies gastro-duodénales et une gastro-fibroscopie n'ont pas alors apporté de conclusion supplémentaire à l'existence ancienne et connue de cet ulcère du duodénum.

Malgré l'arrêt de la Pindione et les transfusions sanguines répétées et bien que le taux de prothrombine mesuré au lendemain de l'admission donne un chiffre de 88⁰/₀, l'évolution immédiate de cette nouvelle hémorragie digestive s'avère défavorable puisque la persistance profuse du meloena s'accompagne, le 3 Décembre 1969, de la survenue d'une abondante hématomèse qui motive le transfert immédiat de la malade dans le service de chirurgie du Professeur LEGER. L'intervention d'urgence a lieu le jour-même, après que de nouveaux clichés radiographiques gastro-duodénaux, difficilement exécutés, en pleine période hémorragique, n'aient révélé qu'un aspect déformé du bulbe. L'exploration per-opératoire ne révèle, au niveau de ce bulbe duodénal, que l'existence d'un ulcère ancien, cicatrisé et non hémorragique de la face postérieure alors que l'estomac est par contre le siège, dans sa portion verticale, d'une tumeur étendue, rétractant le grand épiploon et adhérent au pancréas et au mésocolon transverse, nécessitant l'exécution d'une gastrectomie des trois quarts à la manière de Finsterer, qui laisse en place un inextirpable et volumineux ganglion coeliaque. L'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exésèse, confirmant l'absence d'ulcération duodénale actuelle décelable, affirme par contre l'existence d'un cancer de l'estomac, sous la forme d'une ulcération de la petite courbure gastrique aux berges proliférantes et infiltrant largement la paroi et les méso voisins, de structure histologique adéno-carcinomateuse totalement indifférenciée, et s'accompagnant de quatre métastases ganglionnaires. Les suites opératoires immédiates marquées par la survenue d'une nouvelle phlébite du membre inférieur droit, imposent la reprise du traitement anticoagulant par la Pindione, et la malade quitte l'hôpital le 24 Décembre 1969.

Le pronostic fâcheux de ce cancer de l'estomac est malheureusement confirmé par la survenue rapide de vomissements incoercibles, imposant, en février 1970, la ré-hospitalisation et la ré-intervention chirurgicale qui constate l'existence d'une carcinose péritonéale sans possibilité thérapeutique.

Commentaire.— Malgré l'existence ancienne et connue d'un ulcère du duodénum, l'hémorragie digestive survenue sous traitement anticoagulant a révélé, dans cette observation, un cancer de l'estomac fort évolué et, pourtant jusqu'alors latent. L'efficacité biologiquement douteuse de ce traitement anticoagulant laisse à penser que la tendance spontanément hémorragique marquée de la lésion n'a nécessité, pour se manifester, que des doses de Pindione sans valeur thérapeutique en pathologie thrombo-embolique.

OBSERVATION N° 8

Madame K... Simone, âgée de 56 ans, est admise le 15 Décembre 1969 à l'hôpital Cochin, dans le Service du Professeur CACHIN pour rectorragies répétées, s'accompagnant de vagues douleurs abdomino-pelviennes et de dysurie. Ces troubles sont survenus chez une malade au long passé cardiologique suivi depuis 1954 dans le service du Professeur SOULIE, à l'hôpital Broussais, où l'existence de crises douloureuses thoraciques constrictives d'angor, fort juvénilement apparues, à l'âge de 20 ans, a fait porter le diagnostic de coronaro-myocardite d'origine mal précisée, probablement congénitale. En raison de cette affection la malade est soumise à un traitement anticoagulant au long cours, par la prise quotidienne d'un comprimé et demi de Pindione, dont l'efficacité biologique est rigoureusement surveillée depuis plusieurs années par le Docteur JOLY. Les rectorragies qui motivent l'hospitalisation sont apparues pour la première fois en 1967, sous ce traitement entretenu et se sont accompagnées à partir de 1968 de la dysurie douloureuse précédemment signalée. Cependant, la malade ne s'est inquiétée de ces troubles au point de les signaler en consultation qu'en Février 1969 où le Professeur CERBONNET, qui l'examine alors à l'hôpital Broca, affirme déjà la nécessité d'une amputation rectale, immédiatement jugée hors de propos par la patiente. La persistance des symptômes, et notamment la répétition des

rectorragies, l'amène, pourtant, à consulter le Professeur CACHIN en Octobre 1969, où les clichés radiographiques d'un lavement baryté révèlent une image d'ulcération allongée de l'ampoule rectale; l'hospitalisation, alors vivement conseillée, n'est finalement que très tardivement acceptée par la malade, dont l'anxiété est manifeste.

Au cours de cette hospitalisation, la poursuite du traitement anticoagulant par la Pindione est décidée en raison de la gravité de l'insuffisance coronarienne et de la faible importance des rectorragies. Le taux de prothrombine, mesuré au moment de l'admission, donne ainsi un chiffre de 30%. Le toucher rectal et la rectoscopie révèlent l'existence d'une vaste lésion ulcéro-infiltrante de la paroi postéro-gauche de l'ampoule rectale, étendue entre I2 et I5 cm, de la marge anale, et dont la biopsie, exécutée après arrêt transitoire de la Pindione, permet le diagnostic histologique d'épithélioma glandulaire de différenciation variable, infiltrant profondément la sous-muqueuse. Devant cet évident cancer du rectum, l'intervention chirurgicale est décidée, qui, après transfert, à cet effet, de la malade dans le service du Professeur LEGER, en date du 30 Décembre 1969, a lieu le 8 Janvier 1970. Malheureusement, la constatation per-opératoire d'une importante extension locale postérieure, fixant la lésion au sacrum et, surtout, de multiples métastases hépatiques n'autorise que l'établissement purement palliatif d'un anus iliaque gauche de dérivation, en raison de la menace occlusive. Les suites opératoires sont marquées par des douleurs pelviennes majeures, avec ténésme rectal des plus pénibles, imposant le recours quotidien aux antalgiques, et par des phénomènes compressifs et infectieux faits de dysurie accrue et fébrile, malgré l'administration d'antibiotiques, et de volumineux oedèmes durs des membres inférieurs. Le pronostic reste ainsi des plus sombres lorsque la malade quitte l'hôpital le 24 Février 1970.

Commentaire. - Le caractère très tardif du traitement palliatif appliqué à ce cancer du rectum fort évolué résulte très probablement de l'absence totale d'exploitation diagnostique et thérapeutique des premiers symptômes. En effet, la pusillanimité de la malade qui fait l'objet de cette observation a malheureusement été telle que la révélation précoce de la lésion, par les premières rectorragies apparues sous traitement anticoagulant et trop longtemps non signalées, n'a pu être utilisée en temps voulu.

OBSERVATION N° 9

Monsieur B... Ferdinand, âgé de 68 ans, est admis le 17 Février 1970 à l'hôpital-Cochin, dans le service du Professeur CACHIN, pour un grave collapsus cardio-vasculaire, précédé d'une intense et durable douleur rétro-sternale constrictive et étendue, et s'accompagnant d'un tracé électro-cardiographique de tachycardie ventriculaire heureusement transitoire et spontanément régressive. Ces troubles préoccupants sont apparus chez un malade déjà traité au long cours par les anticoagulants et par des sédatifs divers en raison d'une grave insuffisance coronarienne compliquée de troubles du rythme cardiaque et responsable, depuis 1962, de pertes de connaissance brutales et de crises douloureuses thoraciques d'angor, avec survenue, à deux reprises, d'oedème aigu du poumon en 1963 et en 1969. Le diagnostic d'infarctus du myocarde étendu est affirmé par un nouvel électro-cardiogramme enregistré d'urgence et, surtout, par une notable hypertransaminasémie. Le collapsus est traité avec succès par les perfusions veineuses continues d'Isuprel et d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone, à la dose de 400 mg par 24 heures, tandis que le traitement des troubles du rythme, rendu difficile par l'existence d'un bruit de galop qui indique la digitalisation, nécessite la mise en place, le 23 Février 1970, d'une sonde endocavitaire de surveillance des effets du Pronestyl que l'on administre en injections intra-musculaires. Parallèlement à ces mesures, on recourt tout naturellement au renfort du traitement anticoagulant par l'administration initialement simultanée de perfusions veineuses d'Héparine, à raison de 400 mg par 24 heures, et d'un comprimé et demi par jour de Pindione, dont la prise est poursuivie, seule, après arrêt de l'Héparine, à partir du 21 Février 1970, et dont la dose quotidienne est réduite à un comprimé et quart le 26 Février 1970. C'est pendant la poursuite d'une telle prise entretenue de Pindione, et alors que l'administration d'hémisuccinate d'Hydrocortisone est arrêtée depuis le 25 Février 1970, que surviennent, le 2 Mars 1970, une hématomérose et un meloena préoccupants, s'accompagnant d'un grave état de choc. Le taux de prothrombine mesuré d'urgence le jour-même de cet accident donne un chiffre de 28%. L'évolution de l'hémorragie est heureusement assez rapidement favorable après arrêt de la Pindione et transfusions sanguines. Des clichés radiographiques gastro-duodénaux exécutés le 3 Mars 1970 révèlent un aspect

déformé du bulbe duodénal avec une assez nette image de niche à sa base. Malgré la régression des troubles du rythme, qui permet le retrait de la sonde endocavitaire après quelques jours de surveillance intensive, l'indication chirurgicale, discutée devant cet ulcère du duodénum compliqué d'hémorragie, est finalement récusée en raison de l'état cardiaque précaire du malade et l'en doit donc se contenter d'un traitement médical anti-ulcéreux entretenu, en maintenant la suspension des anticoagulants.

Commentaire. - L'exclusivité du rôle révélateur du traitement anticoagulant vis-à-vis de cet ulcère du duodénum peut, certes, être discutée, du fait de la notion d'administration concomitante de corticoïdes. Néanmoins il convient de noter que l'hémorragie révélatrice est apparue sous poursuite biologiquement efficace de la thérapeutique anticoagulante, mais cinq jours après l'arrêt de l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone; en sorte que l'on peut, dans cette observation, formuler l'hypothèse d'un ulcère duodénal induit par la corticothérapie et révélé par les anticoagulants.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS

Observations	Motifs du traitement anticoagulant	Nature des anticoagulants administrés	Etat de la crase sanguine au moment des hémorragies	Nature des hémorragies	Nature des lésions révélées
1	Phlébite	Tromexane	Taux de Prothrombine = 30°/°	Hématémèse et méloena	Ulcère du duodénum
2	Traitement post-opératoire systématique (après gastrectomie).	Antivitamine K non précisé.	Non précisé	Hématémèse	Ulcère peptique
3	Insuffisance coronarienne avec angor	Sintrom	Taux de prothrombine = 20°/°	Méloena et hématémèse	Gastrite
4	Infarctus du myocarde récent	Héparine	Non précisé	Méloena	Ulcère de l'estomac
5	Infarctus du myocarde anciens Insuffisance coronarienne avec angor.	Héparine et Pindione	Non précisé	Hématémèse	Cancer de l'estomac
6	Infarctus du myocarde ancien	Pindione	Taux de prothrombine = 65°/°	Méloena et hématémèse	Cancer de l'estomac
7	Phlébites répétées	Pindione	Taux de prothrombine = 88°/°	Méloena et hématémèse	Cancer de l'estomac
8	Insuffisance coronarienne avec angor	Pindione	Taux de prothrombine = 30°/°	Réctorragies	Cancer rectum
9	Infarctus du myocarde récent	Pindione	Taux de prothrombine = 28°/°	Hématémèse et méloena	Ulcère du duodénum (peut-être induit par corticothérapie).

DISCUSSIONS

I - EMPLOI ET ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS, CONSEQUENCES EN PATHOLOGIE DIGESTIVE

Indiqués en thérapeutique préventive ou curatrice des thromboses ou des embolies, les anticoagulants comprennent l'Héparine et les Antivitaminiques K, ceux-ci venant souvent relayer celle-là en raison de leur profonde différence chronologique d'action. L'Héparine, produit physiologique sécrété par les mastocytes, n'est guère active que par voie veineuse et s'utilise soit en perfusions continues, soit en injections répétées; son effet anticoagulant est ainsi immédiat, mais peu durable (de l'ordre de 3 à 4 heures après une injection) et s'exerce essentiellement par activité anti-thrombinique, s'opposant à l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Plus accessoires sont les autres effets de l'Héparine, anti-prothrombinique (inhibant la transformation de la prothrombine en thrombine) et anti-thromboplastinique (s'opposant à l'agglutination plaquettaire). La rapidité d'action de l'Héparine lui confère sa qualité de médication d'urgence, mise en oeuvre chaque fois qu'un effet anticoagulant doit être obtenu sans délai. Sous la forme d'Héparinate de Calcium (ou Calciparine), elle est utilisable par voie sous-cutanée et présente alors l'avantage commode d'une activité plus stable et plus prolongée, permettant d'espacer de 12 heures ses injections. Outre le choc héparinique, assez rare, les accidents d'une telle thérapeutique peuvent être, évidemment, hémorragiques, l'antidote face à ce risque, étant représenté par le Sulfate de Protamine en injection intra-veineuse. Lorsqu'on ne peut recourir au test biologique d'exploration globale de la coagulation que représente la thrombo-élastographie on surveille

habituellement la thérapeutique héparinique et ses doses par le Test de Tolérance à l'Héparine qui doit, chez le sujet convenablement traité, donner un temps de coagulation double de celui d'un témoin réputé normal; on utilise également, assez couramment, le Temps de Howell (temps de coagulation du plasma décalcifié, puis recalcifié, et maintenu au bain-marie à 37°) qui, en pratique, est, lui-aussi, comparé à un témoin.

Les Antivitaminiques K, produits chimiques actifs par voie orale, sont donc administrés sous forme de comprimés; leur effet anticoagulant résulte de leur opposition à l'action de la vitamine K dans la synthèse hépatique de la prothrombine. Cet effet est retardé de 24 à 72 heures selon le produit employé : d'action rapide et relativement brève (de l'ordre de 24 heures) sont le Dicoumarinyl-Acétate d'Ethyl (ou Tromexane) et la Phényl-Indiane-Dione (ou Pindione), alors que la Warfarine (ou Coumadine) agit avec un retard de 72 heures et de façon prolongée dans un délai du même ordre, et que l'Acénocoumarine (ou Sintrom) est d'action rapidement obtenue (en 24 heures) et restant stable avec une seule prise quotidienne. En dehors de quelques intolérances digestives, d'incidents cutanés, voire de phénomènes toxiques hépatiques, rénaux ou hématologiques, rare apanage de la Phényl-Indane-Dione, les accidents thérapeutiques majeurs des Antivitaminiques K sont plus fréquemment hémorragiques que ceux de l'Héparine, en raison de la prolongation de leur action et aussi, en pratique, de la grande diffusion ambulatoire de leur emploi, raison de leur commodité d'administration. Leur antidote, la vitamine K₁ injectable, n'est pas toujours d'efficacité assez rapide et certains cas graves d'hémorragies survenues sous traitement antivitaminique K nécessitent un apport urgent de prothrombine par transfusions de sang frais ou de fraction plasmatique P.P.S.B. . Le contrôle biologique de ces thérapeutiques anticoagulantes est donc de la plus haute importance et, en dehors de la thrombo-élastographie, on se fie couramment à la mesure du Temps de Quick (temps de coagulation du plasma décalcifié puis recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine), dont la comparaison à un témoin exprimée en pourcentage, permet la détermination du classique Taux de Prothrombine qui, chez un sujet traité à doses convenables, doit se situer entre 20 et 30%. On recourt, plus rarement, au Thrombotest d'Owren (perfection-

nement de la technique du Temps de Quick par emploi d'un coûteux réactif thromboplastinique rigoureusement standardisé) qui doit donner des chiffres thérapeutiques compris entre 10 et 25°/°.

Qu'ils soient dûs aux Antivitaminiques K ou, plus rarement, à l'Héparine, les accidents hémorragiques des anticoagulants peuvent être de siège extrêmement divers et, si la particulière fréquence des hématuries en fait le classique signe d'alarme du dépassement de l'effet thérapeutique, on peut assister à des hémorragies cutané-muqueuses, à des hématomes rétro-péritonéaux ou surrénaliens, à des hémorragies cérébro-méningées, à des hémopéricardes et, bien entendu, à des hémorragies digestives. Ces dernières peuvent être attribuées comme les autres hémorragies, au mécanisme général de l'anticoagulation car le rôle pathologique iatrogène proprement dit des anticoagulants, vis-à-vis de l'appareil digestif paraît négligeable : ce fait ressort de diverses publications qui signalent, toutefois, la possibilité de gastrites provoquées par le Tromexane comme le rappelle H. LARRIEU, gastrites pouvant être exsudativo-congestives, érosives ou nécrotiques, selon F.J. TRAISSAC et J. PACCALIN, ainsi que l'éventualité d'hématomes pariéto-intestinaux (ou intra-muraux) complications rares des traitements anticoagulants, encore rapportées par H. LARRIEU, par F.J. TRAISSAC et J. PACCALIN, ainsi notamment que par R.E. BEAMISH et N.D. MAC CREATH et par J. LEYMARIOS, ces hématomes étant l'expression occlusive ou sub-occlusive, comme l'illustrent entre autres, les observations publiées par A. DEPRAZ. Mais, même en tenant compte de l'existence de pareils accidents; H. LARRIEU conclue à l'absence de maladie iatrogène proprement dite imputable aux anticoagulants. De fait, en dehors de ces rares éventualités d'action propre sur l'appareil digestif, l'incidence de ces médications dans la pathologie de cet appareil semble surtout liée à l'existence de lésions antérieures. Les problèmes thérapeutiques quotidiens illustrent bien ce fait par la difficulté de décision que comporte la discussion du traitement anticoagulant d'un malade atteint d'une affection digestive spontanément susceptible de se compliquer d'hémorragies. Un tel problème est notamment posé, bien souvent, par les ulcères gastro-duodénayx qui constituent, classiquement, une contre-indication quasiment absolue aux anticoagulants. Or, si les affections thrombo-

emboliques composent, par leur extrême fréquence, la routine cardiologique la moins contestable, la maladie ulcéreuse, de son côté, représente l'éventualité gastro-entérologique la plus quotidienne qui soit. La banalité n'est donc nullement surprenante de l'association de deux affections aux telles diffusions respectives; mais si l'on s'en tient au scrupuleux respect des risques digestifs du traitement anticoagulant, sans vouloir négliger la gravité évolutive d'un infarctus du myocarde ou d'une embolie pulmonaire, cette association banale de deux pathologies, séparément assez simples à traiter, aboutit à une véritable impasse thérapeutique. C'est pourquoi on a cherché à nuancer les contre-indications digestives des traitements anticoagulants en fonction de l'allure évolutive des lésions ulcéreuses en cause et de leurs possibilités de quiescence sous une thérapeutique propre ardemment entretenue et sévèrement surveillée. Mais, même sous ces conditions rigoureuses, le risque hémorragique digestif d'un traitement anticoagulant ne peut jamais être entièrement calculé, comme le montrent R. DUPUY, J. VALLIN, A. D'OBLONSKY et M. CAVELLE, en soulignant le fait qu'une certaine proportion de lésions digestives pré-existantes à l'administration des anticoagulants reste totalement latente et par conséquent, méconnue lors de l'engagement thérapeutique. On comprend donc aisément que ces auteurs, non contents d'une enquête anamnétique minutieuse avant tout traitement anticoagulant, aillent jusqu'à soulever le problème de l'opportunité d'un inventaire radiologique systématique de dépistage.

II - RÔLE REVEILATEUR DES ANTICOAGULANTS EN PATHOLOGIE DIGESTIVE

Ainsi mise en évidence par les considérations qui précèdent, l'inévitable persistance d'un doute, si minime soit-il, quant à l'intégrité digestive de tout malade, traité ou non par les anticoagulants, sous-entend nécessairement tout au moins en l'absence de documents radiologiques récents, l'impossibilité d'affirmer, dans l'immédiat, la signification précise d'une hémorragie digestive constatée en cours de thérapeutique anticoagulante. Dans une telle éventualité, en effet, on ne peut guère s'autoriser que des présomptions, en fonction du contexte clinique et biologique. Cliniquement, l'abondance de l'hémorragie digestive n'a guère, semble-t-il, de signification étiologique bien précise; par contre, son association à d'autres hémorragies plaide, évidemment, en faveur du rôle déterminant d'un surdosage massif en anticoagulants.

Toutefois, la thèse de M.P. JEHANNE, étudiant, entre autre, la fréquence et la place des hémorragies digestives dans les complications des traitements anticoagulants, souligne clairement le fait que de tels saignements digestifs s'inscrivent exceptionnellement dans le cadre d'un grand syndrome hémorragique diffus. Biologiquement, l'effondrement des chiffres donnés par les tests de surveillance de la coagulation au-dessous de la zone thérapeutique communément admise est un autre argument favorable à la seule intervention des anticoagulants dans la détermination de l'hémorragie digestive, mais qui ne saurait avoir valeur de preuve absolue. Au contraire, l'existence d'une lésion locale responsable de l'hémorragie est d'autant plus probable que ces tests biologiques gardent des chiffres plus élevés malgré l'administration d'anticoagulants : selon ZWEIFLER, toute hémorragie digestive survenue alors que le taux de prothrombine est supérieur à 30% ne peut s'expliquer que par la présence d'une affection locale; pour H. LARRIEU, la persistance de l'hémorragie alors que les traitements antagonistes des anticoagulants (notamment l'administration de vitamine K₁ et de P.P.S.B.) ont relevé le taux de prothrombine à 50% ou au-dessus impose, en pratique, l'attitude thérapeutique chirurgicale nécessitée par une lésion organique gastro-duodénale à priori certaine, comme l'illustre assez bien, d'ailleurs, notre observation n° 7.

L'étude du mécanisme d'une hémorragie digestive survenant sous anticoagulant permet, comme le rappellent F.J. TRAISSAC et J. PACCALIN, de distinguer des cas d'hypocoagulabilité "pure", à prothrombinémie inférieure à 20%, des cas d'hypocoagulabilité "majorée" par fragilité vasculaire, déficit plaquettaire ou hémostasie précaire d'insuffisance hépatique, et, enfin, des cas d'hypocoagulabilité "associée" à une lésion digestive localisée (telle qu'un ulcère gastro-duodénal, un cancer gastrique ou une anite hémorroïdaire). C'est sur ce dernier type de mécanisme qu'insistent la plupart des auteurs de publications relatives aux accidents digestifs des anticoagulants : H. LARRIEU souligne l'importance du rôle tenu par l'altération capillaire, muqueuse et vasculaire, que déterminent les ulcères gastro-duodénaux ou les tumeurs, et qui ajoute son propre trouble local de l'hémostasie à l'atteinte générale de la coagulation thérapeutiquement créée.

H. BRUNOT, dans sa thèse, insiste lui aussi sur l'importance du facteur local de fragilisation vasculaire associé à l'hypocoagulabilité thérapeutique. Il en va de même de M.P. JEHANNE qui affirme que la plupart des cas d'hémorragies digestives sous anticoagulants répondent à l'altération vasculaire locale d'une lésion organique a tendance déjà spontanément hémorragique.

De ces explications découle clairement le rôle véritablement révélateur que vient jouer le traitement anticoagulant lorsqu'une telle lésion digestive est restée cliniquement latente, sans, pour autant, perdre son action vasculaire locale. On comprend également aisément qu'en pareil cas l'hémorragie révélatrice puisse fort bien survenir malgré une faible activité du traitement anticoagulant; il paraît en effet raisonnable d'admettre que ce dernier, même s'il n'obtient que des tests biologiques voisins de la normale, n'en garde pas moins sa valeur déclenchante de l'hémorragie, puisqu'au niveau des vaisseaux localement altérés, et qui ne demandent qu'à saigner, à la première occasion, les critères habituellement admis en thérapeutique n'ont certainement plus cours, comme tendent à le montrer nos observations n° 6 et n° 7. C'est pourquoi Ch. DEBRAY, J. LEYMARIOS et H. BRUNOT, tout en soulignant à nouveau la probabilité d'autant plus grande d'une lésion viscérale que le taux de prothrombine est resté plus haut, insistent sur le rôle vraisemblablement non négligeable d'une telle hypocoagulabilité modérée en supposant qu'en l'absence d'anticoagulants la lésion ne saignerait pas ou saignerait plus tardivement, à une phase évolutive plus avancée. De même M. AUDIER, A. SERRADINIGNI, J. DELMONT, G. RUF, Mme E. ARNOUX, M. BORY et L. POGGI, en commentant l'observation qu'ils rapportent d'un cas de tumeur gastrique maligne révélée par un méloena sous anticoagulants, avec test d'OWREN à 23%, rappellent que toute lésion digestive, latente ou non, lésant les parois vasculaires, peut, sous un tel traitement, déterminer une hémorragie alors même que la coagulabilité reste "à priori rassurante". Cependant, toutes ces affirmations ne peuvent objectivement réfuter l'argument, parfois avancé, de la pure coïncidence possible entre l'hémorragie spontanée d'une lésion digestive jusqu'alors latente et l'administration à doses notoirement inefficaces de certains traitements anticoagulants, dont le rôle révélateur serait alors négligeable. Mais pour pouvoir véritablement anéantir ce rôle des anticoagulants, il faudrait démontrer que la fréquence

des hémorragies digestives spontanées, révélatrices de lésions méconnues, n'est guère inférieure à celle des mêmes hémorragies survenant sous anticoagulants. Or si, à notre connaissance, il n'existe pas de statistiques permettant d'établir la fréquence globale des hémorragies digestives spontanées et révélatrices, quelle que soit l'affection causale, on peut par contre assez facilement déterminer le pourcentage de ces hémorragies lorsqu'elles sont dues aux seuls ulcères gastro-duodénaux.

- Une longue mise au point sur les hémorragies digestives, publiée par M. GUIVARE'H et traitant, entre autres, de la fréquence des étiologies ulcéreuses de telles hémorragies, quelles que soient leurs formes et leur abondance, et survenues sans thérapeutique signalée, établit cette fréquence :

- . A 80°/° sur 4 000 cas, selon ALVERY-JONES;
- . A 67,5°/°, sur 405 cas, selon DORSEY;
- . A 35°/°, sur 410 cas, selon CARMOCK.

Cette même mise au point chiffre, par ailleurs, à 3°/° la fréquence des cas d'ulcères gastro-duodénaux spontanément révélés par une hémorragie digestive, en sorte que l'on peut évaluer la fréquence des hémorragies révélatrices d'un ulcus, en l'absence de thérapeutique signalée :

- . A 3°/° des 80°/° de cas d'ALVERY-JONES, soit à 2,4°/°;
- . A 3°/° des 67,5°/° de cas de DORSEY, soit à 1,9°/°;
- . A 3°/° des 35°/° des cas de CARMOCK, soit à 1°/°;
- . A 1,8°/°, si l'on fait la moyenne de ces trois évaluations.

- Par ailleurs, si H. BRUNOT établit à 2°/° la fréquence vraie des hémorragies digestives sur 11 535 cas de traitements anticoagulants colligés dans la littérature mondiale et à 23,5°/° la fréquence relative de ces mêmes hémorragies digestives sur 1336 accidents hémorragiques divers des anticoagulants, il évalue aussi, sur 224 cas, à 63,6°/° la fréquence de l'existence de lésions digestives et à 37,5°/° celle des cas où de telles lésions étaient latentes et méconnues. En reprenant et en confirmant ces divers chiffres, Ch. DEBRAY et J. LEYMARIOS établissent, sur 230 cas d'hémorragies

digestives survenues sous anticoagulants, l'existence de 89 cas de lésions latentes ainsi révélées, parmi lesquelles figurent 51 ulcères gastro-duodénaux. Ainsi, la fréquence des hémorragies digestives compliquant un traitement anticoagulant et révélant un ulcus s'évalue :

. A $\frac{51}{230}$, soit environ à 22°/°.

Fréquence des hémorragies digestives d'origine ulcéreuse

En l'absence d'anticoagulants (d'après M. GUIVARC'H)			Sous anticoagulants (d'après Ch. DEBRAY et J. LEYMARIOS)
	Fréquence de l'étiologie ulcéreuse des hémorragies digestives.	Fréquence des hémorragies digestives révélant un ulcère gastro-duodénal	
D'après ALVÉRY-JONES	80°/°	2,4°/°	Fréquence des hémorragies digestives révélant un ulcère gastro-duodénal
D'après DORSEY	67,5°/°	1,9°/°	
D'après CARMOCK	35°/°	1°/°	
Moyenne		1,8°/°	22°/°

- Ce chiffre de 22°/°, considérablement supérieur au 1,8°/° de fréquence moyenne des hémorragies révélatrices d'un ulcus, en l'absence de traitement anticoagulant, souligne bien le rôle d'un tel traitement dans la mise en évidence d'une maladie ulcéreuse latente. Il ne semble pas déraisonnable de généraliser cette notion aux autres lésions digestives jusqu'alors cliniquement muettes.

Dans le cadre des hémorragies digestives survenant sous anticoagulants, la fréquence de l'existence d'une lésion locale est, selon divers auteurs, plus ou moins précisément appréciée :

- Dans une publication de J. ROOS et H.E. VAN JOOST, qui rapportent 310 hémorragies de tous types, dont 220 ont été médicalement explorées, survenues parmi 8 691 cas de traitements anticoagulants suivis en service spécialisé dans le contrôle biologique de la coagulation, 141 cas soit 64°/° - de lésion locale d'un organe ont été identifiés. Sur ces 220 hémorragies ainsi explorées :

- . 16 cas d'hémorragies gastriques sont rapportés parmi lesquels 62°/° répondent à une lésion locale;
- . 24 cas d'hémorragies intestinales sont rapportés parmi lesquels 79°/° répondent à une lésion locale.

Ces auteurs précisent la nature habituelle de ces lésions, ulcères, cancers ou hémorroïdes, et affirment qu'en beaucoup de cas les hémorragies, digestives ou autres, survenues sous anticoagulants sont le premier signe de l'affection locale dépistée, sans toutefois chiffrer la fréquence exacte de cette éventualité.

- Pour F.J. TRAISSAC et J. PACCALIN, la fréquence probable d'existence d'une lésion gastro-intestinale en cas d'hémorragie digestive lors de l'administration d'anticoagulants peut s'évaluer à 50°/°.

- Pour R. CARASSO, qui rapporte un cas d'hématémèse sous anticoagulants faisant radiologiquement suspecter - à tort - une tumeur gastrique, cette même fréquence de 50°/° s'appliquerait très précisément aux cas où l'hémorragie révèle une lésion latente, qu'il s'agisse d'ulcère gastro-duodénal, de tumeur gastrique, de hernie hiatale, de gastrite hémorragique ou de diverticules coliques.

- Enfin, les études de Ch. DEBRAY, J. LEYMARIOS et H. BRUNOT, qui paraissent actuellement les plus précises et les plus rigoureuses, établissent comme on l'a vu, à 64°/° environ, des cas d'hémorragies digestives sous anticoagulants la fréquence de l'existence d'une lésion locale, et à 38°/° environ, celle de la latence préalable d'une telle lésion, le plus souvent représentée par un ulcère gastro-duodénal ou un cancer gastrique et, moins

souvent, par une tumeur bénigne, un cancer colique ou rectal, une polypose ou une diverticulose coliques. Les cas d'hypertension portale avec varices oesophagiennes ainsi révélées restent, sinon inexistantes, du moins exceptionnels, en raison sans doute de leur rareté de coexistence avec l'administration d'anticoagulants, évidemment contre-indiquée par l'atteinte hépatique que de telles lésions supposent en règle tout au moins courante.

Les 8 premières des 9 observations rapportées dans le présent travail où une lésion digestive latente ou ignorée a été révélée par l'hémorragie, ont été tirées d'une série de 18 cas de saignements digestifs compliquant un traitement anticoagulant et survenus de 1964 à 1969, avec ou sans affection causale découverte. Dans cette brève série, la fréquence des cas où l'accident digestif des anticoagulants révèle une affection méconnue se chiffre donc à 8/18è, soit à environ 44°/° (les 10 autres de ces 18 cas étant restés sans lésion décelable). Ce chiffre, un peu plus élevé que celui de 38°/° établi par Ch. DEBRAY, J. LEYMARIOS et H. BRUNOT, n'en est cependant pas très différent malgré le considérable écart des deux séries en cause quant au nombre de cas qu'elles colligent respectivement, et bien que l'étude des derniers auteurs cités n'élimine pas, comme la nôtre, les cas de lésion causale antérieurement connue.

Mais, s'il paraît ainsi raisonnable de retenir le chiffre de 40°/° pour exprimer les chances approximatives de révélation d'une lésion méconnue lors de la survenue d'une hémorragie digestive sous anticoagulants, on ne saurait en revanche, nier la fréquence avec laquelle une telle hémorragie reste sans autre cause décelable que la prise même de ces anticoagulants. D'après Ch. DEBRAY, J. LEYMARIOS et H. BRUNOT, cette fréquence peut-être évaluée à 36°/° des cas, environ (puisque'il existe, selon ces auteurs, une lésion décelable dans environ 64°/° des cas). Un tel chiffre est assez supérieur à celui de la fréquence des hémorragies digestives de toutes formes et de toutes abondances survenant sans thérapeutique anticoagulante signalée et restant cryptogénétique, puisque, d'après M. GUIVARC'H, cette fréquence s'évalue :

- . A 5,2°/°, sur 4 000 cas, selon ALVERY-JONES;
- . A 19,2°/°, sur 405 cas, selon DORSEY;

- . A 35°/°, sur 410 cas, selon CARMOCK;
- . A 19,8°/°, si l'on fait la moyenne de ces trois évaluations.

Fréquence des hémorragies digestives sans lésion décelable

<u>En l'absence d'anticoagulants :</u> (d'après M. GUIVARC'H)		<u>Sous anticoagulants</u> (d'après Ch. DEBRAY et J. LEYMARIOS)
D'après ALVERY-JONES	5,2°/°	36 °/°
D'après DORSEY	19,2°/°	
D'après CARMOCK	35 °/°	
Moyenne	19,8°/°	

Or, cette notion même d'augmentation certaine par la prise d'anticoagulants de la fréquence des hémorragies digestives sans lésion décelable nous paraît fort dangereuse à retenir, en pratique, car susceptible de faire négliger la recherche d'une cause locale de saignement. S'il est utile et nécessaire, devant toute hémorragie digestive, de s'enquérir entre autres, de la prise médicamenteuse éventuelle d'anticoagulants, au même titre que celle d'acide acétyl-salicylique, corticoïdes, phénylbutazone ou résérpine, comme le rappellent M. GUIVARC'H, A. MONGES, M. LEGRE, J.C. TRONCONI, A. LEMOINE; A. SARRAZIN, G. EDELMANN, G. LAGACHE et Ch. PROYE, on ne saurait, par contre, en aucun cas, s'arrêter à cette seule notion étiologique lorsqu'elle est retrouvée. Ce fait est bien illustré par l'article des deux derniers auteurs cités, qui rapporte un cas de diverticulose colique gauche radiologiquement découvert par lavement baryté après rectorragies sous perfusions hépariniques pour maladie de RAYNAUD et un cas d'autres rectorragies répétées trop longtemps mises sur le seul compte d'un traitement par le tromexane pour artérite et dûes, en fait, à un cancer du côlon descendant décelé trop tardivement en raison d'une longue négligence radiologique. Il semble donc extrêmement souhaitable

de ne jamais tenir compte de la possibilité d'exclusivité du rôle des anticoagulants dans le déterminisme de l'hémorragie et de s'acharner à rechercher une affection locale en recourant systématiquement à un inventaire radiologique digestif minutieux, compte-tenu de la fréquente difficulté de mise en évidence de bon nombre de lésions latentes, comme le souligne bien M.P. JEHANNE, et en complétant, au besoin, cet inventaire par des explorations endoscopiques, comme le proposent M. AUDIER et Coll. et H. LARRIEU. C'est à ce seul prix que les anticoagulants peuvent indiscutablement tenir un rôle révélateur en pathologie digestive, puisqu'en l'absence d'examen para-cliniques, rien ne permet; à priori, de distinguer les hémorragies attribuables à la seule thérapeutique de celles qui relèvent, en fait, d'une lésion méconnue; bien plus, comme l'illustrent deux de nos observations (n° 4 et n° 7) même en cas d'affection antérieurement connue, une autre lésion jusqu'alors latente peut-être à l'origine de l'hémorragie apparue sous anticoagulants. Il faut donc retenir, en pratique, que toute hémorragie digestive survenue au cours de l'administration d'anticoagulants doit être explorée de la même façon que si elle se manifestait en l'absence d'un tel traitement et qu'il faut considérer la possibilité de la seule étiologie thérapeutique avec la même réticence que celle dont on entoure habituellement le diagnostic d'hémorragie cryptogénétique.

III - AVANTAGES DIAGNOSTIQUES ET LIMITES DU RÔLE RÉVÉLATEUR DES ANTI-COAGULANTS

Du fait qu'elle fournit un motif à l'indispensable recherche radiologique, et parfois endoscopique d'une lésion causale, comme on vient de l'établir, l'hémorragie digestive déclenchée par les anticoagulants semble ainsi susceptible de représenter une situation privilégiée parmi les diverses circonstances de diagnostic des affections gastro-entérologiques. On peut en effet considérer que ce rôle du traitement anticoagulant est de procurer une expressionsémiologique aux lésions débutantes et, de ce fait, encore spontanément muettes, permettant ainsi leur diagnostic, à un stade évolutif, précoce. La notion de cette haute valeur révélatrice et du bénéfice thérapeutique qu'elle suppose, déjà soulignée par M.P. JEHANNE, a également été

retenue par d'autres auteurs : en commentant leur observation de cancer gastrique découvert radiologiquement et gastroscopiquement, à l'occasion d'un mœloena sous tromexane pour angor, et opéré par gastrectomie totale, M. AUDIER et Coll. soulignent le fait qu'un tel "accident de la thérapeutique anticoagulante est un hasard heureux" ayant "permis une thérapeutique radicale plus précoce" puisque l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse affirme qu'il s'agit, dans ce cas, d'une petite tumeur encore peu infiltrante. De même, deux citations anecdotiques rapportées par R. DUPUY et publiées par H. LARRIEU font état d'un cas de schwannome bulbaire découvert à l'occasion d'une hématomèse survenue sous traitement anticoagulant pour thrombose carotidienne et d'un cancer du troisième duodénum révélé par mœloena sous même traitement pour phlébite et laissent à penser que ces deux affections rares seraient probablement longtemps restées sans moyen diagnostique, donc sans possibilité thérapeutique, n'eussent été ces prises d'anticoagulants. Le bénéfice diagnostique et thérapeutique ainsi acquis dans certains cas est apparu tel à certains auteurs, particulièrement audacieux, qu'ils ont pu aller jusqu'à proposer l'administration systématique de médications anticoagulantes dans un but de dépistage précoce des lésions digestives, comme le rapportent Ch. DEBRAY, J. LEYMARIOS et H. BRUNOT. Mais, en tout état de cause, une telle proposition peut paraître pour le moins discutable dès lors que l'on considère les conséquences possibles d'une hémorragie digestive survenue sous anticoagulants : les derniers auteurs cités établissent à 22 cas sur 229 observations, soit à 0,90%, la mortalité d'un tel accident, 100% de ces 22 cas relevant d'une étiologie ulcéreuse. En répétant ces chiffres, F.J. TRAISSAC et J. PACCALIN soulignent la gravité non négligeable des hémorragies digestives par anticoagulants tandis que G. LAURENCE, en avant-propos d'une étude globale des hémorragies digestives, affirme que si ces anticoagulants "ne font souvent que révéler une pathologie existante", ils peuvent alors "la révéler par une catastrophe". Toutes ces affirmations laissent bien à entendre qu'il serait déraisonnable de vouloir faire, intentionnellement, de la prise d'anticoagulants, un test de dépistage en pathologie digestive, puisqu'en particulier on ne saurait préjuger de l'existence ou de l'absence d'un ulcère gastro-duodénal latent, lésion responsable des cas mortels.

Au surplus, en admettant même que l'on veuille passer outre à ces considérations et négliger ce chiffre de mortalité voisin de 10/o, un tel test de dépistage ne serait guère applicable que dans le cadre de la médecine préventive, s'adressant à des sujets en pleine santé apparente. En aucun cas, en effet, l'hémorragie digestive obtenue par les anticoagulants ne saurait localiser avec précision la lésion à dépister, son rôle se bornant à attirer l'attention sur la sphère gastro-entérologique, en nécessitant alors, comme on l'a vu, plusieurs explorations radiologiques et parfois endoscopiques. Tout au plus pourra-t-on limiter ces explorations au niveau oeso-gastro-duodénal en cas d'hématémèse ou au niveau colo-rectal en cas d'hémorragie intestinale de sang rouge. Par contre, dès lors qu'il existe une sémiologie spontanée, si vague et si générale qu'elle puisse être, l'éventualité d'une hémorragie digestive sous anticoagulants, rendant probable l'existence d'une affection gastrique ou intestinale à l'origine de cette sémiologie, ne peut guère apporter qu'un minime bénéfice d'orientation puisque de toutes façons en pareil cas, avec ou sans hémorragie, des explorations complètes, et notamment radiologiquement digestives, sont habituellement de mise. On peut donc retenir que l'administration systématique d'anticoagulants n'est guère souhaitable, ni en tant que test de dépistage absolu d'une pathologie digestive totalement latente, en raison d'un risque de mortalité certes faible, mais nous paraissant néanmoins inacceptable en médecine réputée préventive, ni en tant qu'épreuve de confirmation d'une affection spontanément soupçonnée car n'apportant alors, en principe, que bien peu d'avantages dans le choix d'investigations de toutes façons nécessaires, tout en comportant, par contre, le même risque léthal.

Par ailleurs, si l'on s'en tient au cadre précis des accidents thérapeutiques totalement involontaires des anticoagulants, le bénéfice de la révélation des lésions digestives par de tels accidents reste souvent négligeable, à l'encontre des cas privilégiés précédemment cités. La précocité de survenue de l'hémorragie révélatrice dans l'évolution de la lésion n'est en effet nullement garantie du seul fait de la prise d'anticoagulants, comme l'illustrent bien nos observations n° 6 et n° 7 relatives à deux cancers de l'estomac déjà très étendus lors de leur révélation, bien que, dans les

deux cas, cette prise d'anticoagulants ait été longuement entretenue depuis plusieurs mois. De plus, la maladie thrombo-embolique qui motive, initialement un tel traitement ne saurait être améliorée, bien au contraire, par la révélation hémorragique d'une lésion digestive : quand bien même son aggravation immédiate est évitée malgré la suspension du traitement anticoagulant impliquée par un tel incident, son pronostic un peu plus lointain reste évidemment le même pour le malade, indépendamment de la cure radicale de l'affection révélée lorsqu'elle s'est avérée possible. Ce fait est tristement mis en évidence par nos observations n° 4 et n° 5 où les complications des infarctus du myocarde, motifs de la thérapeutique anticoagulante, ont causé le décès des malades dans les suites encore proches d'un traitement médical satisfaisant d'ulcère gastrique et d'une cure chirurgicale précoce de cancer de l'estomac débutant. Enfin, il n'est nul besoin d'insister, en plus de tous ces éléments défavorables, sur la réserve pronostique immédiate que comporte l'éventualité des nécessités chirurgicales impliquées par les lésions découvertes, en fonction de l'état cardio-vasculaire souvent précaire d'un malade traité pour grave affection thrombo-embolique, singulièrement en cas d'insuffisance coronarienne.

On retiendra donc, finalement :

- Que l'éventualité d'une hémorragie digestive sous traitement anticoagulant impose son explicitation étiologique complète, par toutes les investigations radiologiques et endoscopiques nécessaires, à la recherche d'une lésion causale;

- Que, dans ces conditions, certains cas de pareil incident représentent incontestablement un privilège diagnostique notable, en permettant le dépistage précoce d'une affection latente, mais grave, et, par suite, la thérapeutique la plus efficace de cette affection.

- Que d'autres cas, au contraire, n'apportent qu'un bénéfice illusoire, du fait que, même sous anticoagulants, la révélation lésionnelle hémorragique peut être tardive et que, de toutes façons, elle ne peut guère qu'aggraver le pronostic déjà sévère qui pèse sur un malade atteint d'affection thrombo-embolique.

- Qu'enfin le risque léthal, discret mais irréfutable, des hémorragies digestives survenues sous anticoagulants ne semble pas autoriser l'emploi de ces médicaments dans un but intentionnel de dépistage systématique, de telles hémorragies ne devant rester qu'accidents thérapeutiques.

CONCLUSIONS

Les traitements anticoagulants, par l'intermédiaire des hémorragies digestives qui peuvent les compliquer, au même titre que d'autres hémorragies, sont susceptibles de jouer occasionnellement un incontestable rôle révélateur vis-à-vis de certaines lésions gastro-intestinales jusqu'alors latentes.

Ce fait est déjà, à priori, sous-entendu par la contre-indication au moins relative à l'administration d'anticoagulants que représentent, lorsqu'elles sont antérieurement connues, de telles lésions à risque hémorragique. Ce risque subsistant pour une affection muette, de par l'altération vasculaire locale qu'elle détermine, mais à un degré encore insuffisant au saignement spontané, l'hypocoagulabilité thérapeutique obtenue par les anticoagulants, en venant inopinément s'ajouter à cette atteinte locale de l'hémostase, peut déclencher l'hémorragie révélatrice même en cas de notoire modération d'une telle hypocoagulabilité, comme l'illustrent au moins deux des neuf observations présentement rapportées et comme plusieurs auteurs l'ont déjà souligné. La possible coïncidence, dans certains cas d'hypocoagulabilité thérapeutique particulièrement réduite, d'une simple hémorragie spontanée de la lésion en cause avec la prise insuffisamment active d'anticoagulants n'entre plus guère en ligne de compte lorsque l'on compare la fréquence des hémorragies digestives révélatrices d'un ulcère gastro-duodéal en l'absence de tout traitement signalé avec celle de ces mêmes hémorragies dévoilant la même lésion mais survenues sous anticoagulants: dans le premier cas, les chiffres oscillent entre 1°/° et 2,4°/°, avec une moyenne de 1,8°/°, d'après les statistiques de trois auteurs anglo-saxons dans le second cas, la fréquence est de 22°/° selon les études de Ch. DEBRAY

et J. LEYMARIC. L'accroissement, par les anticoagulants, de la révélation hémorragique des ulcères gastro-duodénaux est donc notable et l'on peut raisonnablement penser qu'il en est de même pour les autres lésions digestives jusqu'alors latentes. Si, d'après les derniers auteurs cités, les hémorragies digestives de la thérapeutique anticoagulante jouent dans près de 40°/o des cas ce rôle révélateur d'affections auparavant méconnues, il importe de retenir qu'un tel rôle n'est obtenu qu'au prix d'indispensables investigations radiologiques et, au besoin, endoscopiques, rien ne permettant, cliniquement, de distinguer formellement l'hémorragie lésionnelle de celle imputable à la seule activité des anticoagulants. Biologiquement, l'existence d'une lésion est d'autant plus probable que cette activité est plus faible vis-à-vis des tests de l'hémostase, mais, à l'inverse, en cas de nette hypocoagulabilité, l'absence d'affection locale ne peut être retenue qu'après strictes vérifications complémentaires; car on ne doit jamais tenir compte, en pratique de la fréquence des hémorragies digestives survenues sous anticoagulants et restant sans lésion décelable, évidemment supérieure à celle des hémorragies digestives spontanées et cryptogénétiques, une telle considération risquant de faire négliger les investigations étiologiques toujours nécessaires.

Une fois admises ces nécessités, on peut considérer que de telles révélations fortuites par les anticoagulants de lésions digestives, le plus souvent représentées par des ulcères gastro-duodénaux ou par des tumeurs gastriques, parfois, aussi, par des tumeurs bénignes, des polypes et diverticuloses coliques ou des cancers non moins coliques ou rectaux, représentent, dans certains cas, un net privilège diagnostique et thérapeutique en permettant le dépistage précoce et le traitement efficace d'affections graves et spontanément trop longtemps insoupçonnables. Toutefois, ce privilège est loin de constituer la règle générale de pareilles éventualités et bon nombre d'hémorragies digestives révélatrices d'une lésion maligne ne surviennent, malgré les anticoagulants, qu'à un stade d'évolution déjà très étendu de la tumeur. Cette restriction du bénéfice diagnostique et thérapeutique est encore accrue par le fait que le traitement anticoagulant qui révèle l'affection digestive est le plus souvent motivé par une maladie cardio-vasculaire de pronostic propre fort réservé même en l'absence de lésion digestive associée. Enfin,

la mortalité des hémorragies digestives sous anticoagulants, voisine de 1°/° et essentiellement due aux ulcères gastro-duodénaux, ne permet guère d'envisager raisonnablement l'utilisation de ces médications à titre de moyen de dépistage volontaire en pathologie digestive, d'autant qu'il s'agirait alors d'un test de valeur limitée, ne pouvant guère conduire qu'aux examens radiologiques habituels.

La révélation parfois bénéfique de certaines lésions digestives latentes par les médications anticoagulantes nous paraît donc devoir garder son caractère fortuit d'accident thérapeutique.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur M. CACHIN

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

Editorial anonyme: Anticoagulant - Induced Hemorrhage
J.A.M.A. 181, page 152, 14 juillet 1962.

ALLEN H.S., HICKER M.H.

Aggressive long-term anticoagulant therapy
J.S. Carolina Med. Ass. 59, pages 163-165, Mai 1963.

ALVERY-JONES F.

Problems of alimentary bleeding
Brit. Med. Journ. 2, 5652, pages 267-273, 1969.

ASKEY J.M.

Hemorrhage during long-term anticoagulant drug therapy
Gastro-Intestinal Hemorrhage. Calif. Med. 104, pages 88-91, Février 1966.

ASKEY J.M.

Hemorrhage during long-term anticoagulant drug therapy.
The relationship of minor to serious bleeding.
Calif. Med., 104, pages 175-178, Mars 1966.

ASKEY J.M.

Hemorrhage during long-term anticoagulant drug therapy.
Unusual bleeding episodes.
Calif. Med., 104, pages 377-380, Mai 1966.

AUDIER A., SERRADIMIGNI A., DELMONT J., RUF G., Mme ARNOUX E., BORY M.
POGGI L.

Révélation d'une tumeur gastrique par traitement anticoagulant
Marseille Méd. 101, 12, pages 943-945, 1964.

AUDIER A., SERRADIMIGNI A., GIRAUD M., Mme ARNOUX E., FRANÇOIS G.

Les hémorragies du traitement anticoagulant, d'après une expérience
hospitalière, fractionnée.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 116, pages 1315-1323, 1965.

BEAMISH R.E., MAC CREATH N.D.

Intestinal obstruction complicating anticoagulant therapy.
Lancet, 2, pages 390-392, 1961.

BEAUMONT J.L., TARRIT A.

Les accidents hémorragiques survenus au cours de 1500 traitements anticoagulants.

Sang, 26,7,1955.

BEAUMONT J.L., WILLIE A.

Influence sur l'hémostase et l'hypertension artérielle des antivitamines K, de l'héparine et de l'acide acétyl-salicyclique.

Sang, 26, 1955.

BERNARD J., Mme LARRIEU M.J.

Hémorragies provoquées par les anticoagulants.

Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 113, 17, pages 1411-1417, 1962.

BORCHGREVINK C.F.

Long term anticoagulant therapy in angine pectoris

A follow-up study.

Lancet, 3, 1962.

BRUNOT H.

Les hémorragies digestives au cours des traitements anticoagulants

Thèse Paris 1965.

CARASSO R.

Hématémèse anticoagulants et fausse tumeur tubérositaire.

Presse Méd. 74, 46, page 2366, 26 Octobre 1966.

CARMOCK E., HALLETT W., NYTHEUS L., HARKINS H.

Diagnostic and treatment in gastro-intestinal hemorrhage.

Arch. of Surg. 68, pages 608-614, 1963.

DEBRAY Ch., LEYMARIOS J., BRUNOT H.

Les hémorragies du tube digestif au cours des traitements anticoagulants.

Arch. Mal. App. Dig. 55, 78, pages 605-624, Juillet-Août 1966.

DELAHAYE J.P., LOIRE R., GONIN A.

Risques inhérents à l'utilisation des anticoagulants

Rev. Prat. XV, 11, pages 1355-1362, 11 Avril 1965.

DEPRZ A.

Les troubles digestifs au cours des traitements anticoagulants.

Concours Méd. 87, pages 505-508, 23 Janvier 1965.

DORSEY J., BURCKHEAD H., BONUS R., WINCHESTER D.

Five years study on gastro-intestinal bleeding

S.G.O. 120, pages 784-786, 1965.

DUPUY R., VALLIN J., D'OBLONSKY A., GAVELLE M.

Le traitement anticoagulant trouve-t-il une contre-indication absolue dans certaines lésions digestives ?

Arch. Mal. App. Dig. 52, 7-8, pages 759-766, 1963.

EDELMANN G.

Conduite à tenir en présence d'un malade hospitalisé d'urgence pour hémorragie gastro-duodénale.

Rev. Prat. XX, 4, pages 535-541, 1er février 1970.

ERSLEV A.J.

Bleeding disorders

Med. Sci. 15, pages 78-79, Juin 1964.

FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P.

Les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants

La Rev. Lyonnaise de Méd. 5, 5, pages 181-191, 1956.

FRIEDEN J.H., KAPLAN L.

An intestinal complication of anticoagulant therapy.

Calif. Med. 98, pages 159-161 Mars 1963.

GASCARD E., VIGOUROUX R.

Syndromes abdominaux aigus d'allure occlusive et traitement anticoagulant.

Marseille Méd. 100, pages 307-310, 1963.

GRANT A.H., BROWN S., KAUFMANN J.H.

Intestinal obstruction during anticoagulant therapy.

J. Mich. Med. Soc. 62, pages 678-680, Juillet 1963.

GUIVARCH H M.

Les hémorragies digestives. Etiologies, fréquences, mécanismes et pronostic.

Rev. Prat., XX, 4, pages 473-505, 1er Février 1970.

JACQUES L.B.

Spontaneous hemorrhage with anticoagulant.

Circulation, 25, pages 130-139, Janvier 1962.

JEHANNE M.

La valeur révélatrice des hémorragies digestives au cours du traitement anticoagulant.

Thèse Paris 1962.

KLINGENSMITH W.

Surgical implications of hemorrhage during anticoagulant therapy.

S.G.O. 125, pages 1333-1345, Décembre 1967.

LAGACHE G., PROYE CH.

Les hémorragies du grêle et du côlon en pratique hospitalière, attitude diagnostique et thérapeutique.

Rev. Prat. XX, 4, pages 553-564, 1er février 1970.

LARRIERE H.

Maladies provoquées par les anticoagulants

Actualités hépatogastroent. Hôtel-Dieu, I, 2 pages 97-106, Avril-Juin 1966.

LAURENCE G.

Avant-propos.

Rev. Prat. XX, 4, pages 469-471, 1er février 1970 (hémorragies digestives. Diagnostic et traitement).

LESCUT J., GERARD A., LHERMINE CL.

Hématémèse chez un ulcéreux soumis à un traitement prolongé par anticoagulants.

Lille Méd. 7, pages 8-10, Septembre 1965.

LEYMARIOS J.

Les hémorragies du tube digestif au cours des traitements anticoagulants.

Presse Med. 75, 5; pages 207-208, 28 Janvier 1967.

MONGES A., LEGRE M., TRONCONTI J.C., LEMOINE A.

La conduite du diagnostic étiologique dans les grandes hémorragies digestives.

Rev. Prat. XX, 4, pages 517-529, 1er février 1970.

MOORE G.B.

Prolonged oral anticoagulant therapy : appraisal of its hazards and benefits

Southern Med. J., 56, pages 625-631, Juin 1963.

MOSER R.H.

Disorders produced by anticoagulants

Clin. Pharmacol. Ther. 9, pages 388-394, Mai-Juin 1968.

MOSLEY D.H. et All.

Long term anticoagulant therapy. Complications and control in a review of 978 cases.

J.A.M.A., 186, pages 914-916, 7 Décembre 1963.

NAHUM L.H.

The anti-coagulation controversy

Comm. Med. 27, pages 194-195, Avril 1963.

NOLF V.

Risques et dangers des récentes thérapeutiques.

J. Sci. Méd. Lille, 81, pages 386-396, Août-Septembre 1963.

RAINE J.W.

Abdominal complications of anticoagulant therapy.

New-Zeal. Med. J., 62, pages 85-87, Février 1963.

ROOS J., VAN JOOST H.E.

The cause of bleeding during anticoagulant treatment

Acta Med. Scand. 178, 2, pages 129-131, Août 1965.

ROYSTON Gr.

The management of adequate anticoagulant therapy and its complications
Vasc. Dis. 3, pages 295-304, Octobre 1966.

SARRAZIN A.

Le praticien sur place.

Rev. Prat. XX, 4 pages 531-532, 1er Février 1970 (Hémorragies digestives. Diagnostic et traitement).

TRAISSAC J.F., PACCALIN J.

Problème thérapeutique. Les accidents digestifs au cours des traitements anticoagulants.

J. Med. Bordeaux, 143, 10, pages 1479-1488, Octobre 1966.

ZWEIFLER A.J.

Relations of prothrombin concentration to bleeding during anticoagulant therapy. Its importance in detection of latent organic lesions.
New-England J. Med. 6, pages 267-, 1962.

ZWEIFLER A.J. et Al.

Bleeding during oral anticoagulant therapy.
Amer. Heart J., 71, pages 118-123, Janvier 1966.

